

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 678**

21 Número de solicitud: 201500071

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

13.01.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.07.2016

Fecha de concesión:

21.04.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

28.04.2017

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (100.0%)
Secretariado de Transferencia de Conocimiento y
Emprendimiento Pabellón de Brasil, Paseo de las
Delicias s/n
41013 Sevilla (Sevilla) ES

72 Inventor/es:

GARCÍA GIMÉNEZ, María Dolores;
FERNÁNDEZ ARCHE, María Ángeles;
DE LA PUERTA VÁZQUEZ, Rocío;
MONTSERRAT DE LA PAZ, Sergio;
MARÍN AGUILAR, Fabiola;
QUÍLEZ GUERRERO, Ana y
BERMÚDEZ PULGARÍN, Beatriz

54 Título: **Uso del aceite de cáñamo para la prevención y/o el tratamiento de la fibromialgia**

57 Resumen:

Uso del aceite de cáñamo para la prevención y/o el tratamiento de la fibromialgia. La presente invención se relaciona con el uso del aceite de cáñamo en la elaboración de una composición para la prevención y/o el tratamiento de la fibromialgia, que pueda tener interés tanto en la industria farmacéutica como alimentaria.

Hiperalgia térmica: Test de la plancha caliente

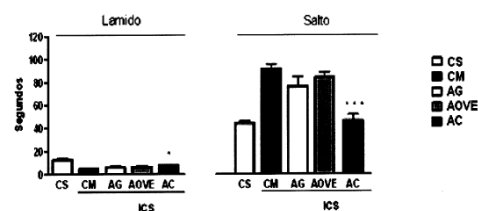


FIGURA 1

ES 2 577 678 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

Uso del aceite de cáñamo para la prevención y/o el tratamiento de la fibromialgia

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere al uso del aceite de cáñamo (*Cannabis sativa* L.) en el tratamiento y/o prevención de la fibromialgia y enfermedades con sintomatología similar. Dicho aceite de cáñamo puede administrarse como fármaco o como suplemento alimentario, preferiblemente esta segunda opción. Por lo tanto, la presente invención se enmarca dentro del sector farmacéutico y alimentario.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

15 La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica reconocida por la OMS (*Organización Mundial de la Salud*) desde 1992. Su característica principal es dolor musculoesquelético generalizado, con hipersensibilidad en múltiples puntos predefinidos. En los últimos años, la FM ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia hasta convertirse en la actualidad en un problema de salud pública de primer orden. Las razones que pueden explicar esta situación es la alta prevalencia en la población, especialmente en la mujer, el poco conocimiento sobre su etiología y los mecanismos que la producen, la ausencia de tratamientos eficaces y la insatisfacción de los

20 pacientes y de los profesionales en el abordaje actual del síndrome.

25 La FM es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por dolor crónico generalizado, que los pacientes localizan principalmente en el aparato locomotor. Además del dolor, que suele ser el síntoma principal, la fatiga, las alteraciones del sueño y la parestesia en extremidades son las manifestaciones más comunes. No existen pruebas complementarias ni datos radiológicos que apoyen el diagnóstico de la FM (De Andrés, J. y Monsalve, V., 2001. Diagnóstico y Tratamiento en Patología reumática, 159-177). La OMS considera la FM como un diagnóstico diferenciado y la

30 califica entre los reumatismos de partes blandas, siendo la causa más común del dolor osteomuscular generalizado. Sin embargo, el conocimiento científico reciente indica que la FM rebasa las fronteras de los reumatismos y requiere un abordaje más amplio. En España, alcanza una prevalencia de un 2.4% en la población mayor de 20 años, y todos los estudios epidemiológicos han constatado la alta incidencia en la mujer, con

35 una relación de 21:1 frente al varón, por lo que puede considerarse una patología típicamente del sexo femenino.

Tanto la etiología como la fisiopatología de la FM se desconoce, estando implicados multitud de factores como las alteraciones musculares (hipoxia muscular), factores psíquicos (depresión, estrés, trastornos del sueño, etc.), factores inmunológicos (presencia de inmunocomplejos), causas endocrinológicas (hipofunción adrenal) y disfunción neurohormonal (descenso de la serotonina, sanguínea, elevación de la sustancia P en el líquido cefalorraquídeo). Algunas investigaciones relacionan un traumatismo como factor desencadenante de su desarrollo, otros apuntan hacia un origen microbiológico y en otras ocasiones se coincide en una condición hereditaria o genética. Pero en definitiva no se conoce a ciencia cierta su etiología

En relación con el tratamiento, la mayoría de los estudios coinciden en que éste debe ser multidisciplinar incluyendo, además de los fármacos, el ejercicio físico o la educación del paciente y del personal sanitario. Hasta ahora no existe un fármaco que haya obtenido resultados positivos, la mayoría, como mucho, muestran un efecto moderado. Mientras no se conozcan mejor los mecanismos intrínsecos de la enfermedad o se pueda identificar qué la desencadena, será necesaria la utilización de múltiples agentes destinados a mejorar el dolor, los trastornos del sueño, los problemas de estado de ánimo y de memoria y la fatiga. Uno de los principales problemas derivados de esta amplitud de síntomas es caer fácilmente en la polimedicación, que se agrava con el hecho de que estos pacientes son especialmente sensibles a los efectos secundarios de los medicamentos. La situación se complica aún más con los problemas de tolerancia asociados a la medicación de acción central, tales como analgésicos opioides, antidepresivos, benzodiazepinas, estimulantes, etc.

Por lo tanto, existe en el estado de la técnica la necesidad de proporcionar un nuevo tratamiento que permita la prevención y la paliación de los síntomas de la fibromialgia evitando todos los inconvenientes que presentan los actuales tratamientos contra la misma.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los autores de la presente invención han descubierto que la administración de aceite de cáñamo a ratones a los que se ha sometido a un modelo experimental de fibromialgia, origina , después de un tiempo de ingerir una dieta suplementada con dicho aceite, una recuperación de sus capacidades cognitivas , una disminución de la percepción dolorosa y una normalización del tono muscular, hasta niveles comparables a los ratones utilizados como controles, es decir, ratones que no

padecen Fibromialgia. Así, tras el tratamiento con aceite de cáñamo, se disminuye la patología dolorosa, muscular y psíquica de los ratones que padecen fibromialgia (Ejemplo 1). Por lo tanto, de estos resultados se deriva la utilidad del aceite de cáñamo en la prevención y/o tratamiento de la fibromialgia y de la sintomatología asociada a esta enfermedad. En base a este hecho, se han desarrollado una serie de aspectos inventivos que serán descritos en detalle a continuación.

En un aspecto, la invención se relaciona con el uso del aceite de cáñamo en la elaboración de una composición para la prevención y/o el tratamiento de la fibromialgia.

En la presente invención se entiende por "aceite de cáñamo" al aceite extraído por expresión en frío a partir de las semillas de la planta *Cannabis sativa* L. Cannabaceae. Métodos para extraer aceite de las semillas de las plantas son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y su aplicación es práctica de rutina. Alternativamente, el aceite de cáñamo que puede emplearse en el tratamiento de la fibromialgia también puede adquirirse comercialmente, por ejemplo, en herbolarios y parafarmacias, siempre que se garantice el proceso de extracción.

En general, el aceite de cáñamo comprende ácidos grasos poliinsaturados así como componentes potencialmente bioactivos. Una característica del aceite de cáñamo es la total ausencia de sustancias cannabinoides. Así, en una realización particular, el aceite de cáñamo no comprende sustancias cannabinoides. Por otro lado, los inventores han confirmado que la proporción entre los ácidos grasos esenciales omega-3 (ω -3) y omega-6 (ω -6) en el aceite de cáñamo responde a la proporción 1:4, que presenta efectos beneficiosos para la salud. Otros aceites, como son el aceite de girasol o de oliva no presentan dicha proporción de ácidos grasos esenciales y, por lo tanto, como se muestra en los ejemplos que acompañan a la presente descripción, no se obtienen tan buenos resultados en el tratamiento de la fibromialgia.

El preparado puede comprender, adicionalmente al aceite de cáñamo, otros compuestos útiles para el tratamiento de la fibromialgia o para el tratamiento de enfermedades con sintomatología similar a la Fibromialgia. Ejemplo de enfermedades que cursan con sintomatología similar a la fibromialgia incluyen, pero no se limitan a, enfermedades reumáticas, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, artrosis, espondilitis anquilosante (artritis espinal), etc.

Así, en una realización particular, la composición comprende adicionalmente un analgésico. En la presente invención, se entiende por "analgésico" a cualquier compuesto que calma, disminuye o elimina el dolor sufrido por un sujeto. Ejemplos de analgésicos incluyen, sin limitar a, paracetamol, compuestos de la familia AINE, tales como ácido acetil-salicílico (AAS), diclofenaco, ibuprofeno, nanoproxeno, piroxicam, metamizol, etc., opioides menores, tales como codeína, tramadol, etc.; y opioides mayores, tales como morfina, fentanilo, etc.

En otra realización más particular, la composición comprende adicionalmente un compuesto antiinflamatorio.

Como entiende el experto en la materia, la composición que comprende aceite de cáñamo y, opcionalmente, un compuesto antiinflamatorio y/o un analgésico, puede ir formulada para su administración farmacéutica, o formulada para su administración alimentaria, es decir, formando parte de los alimentos que son consumidos en la dieta. Por lo tanto, en una realización particular, la composición es una composición farmacéutica o una composición nutricional.

La composición farmacéutica es un conjunto de componentes que está formado al menos por el aceite de cáñamo en cualquier concentración, que adicionalmente puede comprender un compuesto antiinflamatorio y/o un analgésico, que tiene al menos una aplicación en la mejora del bienestar físico, fisiológico o psicológico de un sujeto, que implique una mejora del estado general de su salud o una reducción del riesgo de enfermedad. Dicha composición farmacéutica puede ser un medicamento.

En una realización particular, la composición farmacéutica comprende un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de cualquiera de los componentes de la composición, estabiliza dichos componentes o ayuda a la preparación de la composición farmacéutica en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los componentes unidos (por ejemplo almidones, azúcares o celulosas), la función de endulzar, la función de colorante, la función de protección del medicamento (por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad), la función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación (por ejemplo el fosfato de calcio dibásico), la función desintegradora para

facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, etc., sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo. Por tanto, el término "excipiente" se define como aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición farmacéutica y su biodisponibilidad. El excipiente "farmacéuticamente aceptable" debe permitir la actividad de los compuestos de la composición farmacéutica, es decir, que sea compatible con dichos componentes.

La "forma galénica o forma farmacéutica" es la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que la composición farmacéutica es presentada por el fabricante y la forma en la que es administrada.

El "vehículo" o portador, es preferiblemente una sustancia inerte. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración, o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Por tanto, el vehículo es una sustancia que se emplea en el medicamento para diluir cualquiera de los componentes de la composición farmacéutica de la presente invención hasta un volumen o peso determinado; o bien que aún sin diluir dichos componentes es capaz de permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma al medicamento. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacéuticamente aceptable es el diluyente.

Además, el excipiente y el vehículo deben ser farmacológicamente aceptables, es decir, que el excipiente y el vehículo estén permitidos y evaluados para que no cause daño al sujeto a los que se administra.

En cada caso la forma de presentación de la composición farmacéutica se adaptará al tipo de administración utilizada. Por ello, la composición se puede presentar bajo la forma de soluciones o cualquier otra forma de administración clínicamente permitida y en una cantidad terapéuticamente efectiva. La composición farmacéutica de la invención se puede formular en formas sólidas, semisólidas o líquidas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones, supositorios, geles o microesferas. En una realización particular, la composición farmacéutica se presenta en una forma adaptada a la administración oral.

La forma adaptada a la administración oral se refiere a un estado físico que pueda permitir su administración oral. Dicha forma adaptada a la administración oral se selecciona de la lista que consiste en, pero sin limitarse a, gotas, jarabe, tisana, elixir, suspensión, suspensión extemporánea, vial bebible, comprimido, cápsula, granulado, sello, pildora, tableta, pastilla, trocisco y liofilizado.

Otra posibilidad es que la composición farmacéutica se presente en una forma adaptada a la administración rectal, por ejemplo, en forma de supositorio.

Alternativamente a lo descrito en párrafos anteriores, en la presente invención también se contempla la posibilidad de que la composición de la invención se pueda administrar a un sujeto de forma conjunta con otros compuestos, aunque éstos no formen parte de la composición de la invención. Ejemplos de dichos compuestos incluyen, sin limitarse a, compuestos analgésicos o agentes antiinflamatorios tales como los mencionados anteriormente. Así, la administración al sujeto de dichos compuestos puede realizarse de forma simultánea o de forma secuencial a la composición de la invención.

En el caso de que la composición que comprende el aceite de cáñamo esté formulada como una composición nutricional, dicha composición nutricional puede ser un alimento o ir incorporada en un alimento/producto alimenticio. Así, en una realización particular, la composición nutritiva es seleccionada entre un alimento (que puede ser un alimento para fines nutricionales específicos o un alimento medicinal) o un suplemento.

El término "composición nutritiva" o "composición nutricional" de la presente invención se refiere a aquel alimento que, con independencia de aportar nutrientes al sujeto que lo toma, afecta beneficiosamente a una o varias funciones del organismo de manera que proporciona un mejor estado de salud y bienestar. Como consecuencia, dicha composición nutritiva puede estar destinada a la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o a reducir los factores de riesgo a padecer la enfermedad, en la presente invención, fibromialgia.

El término "suplemento", sinónimo de cualquiera de los términos "suplemento dietético", "suplemento nutricional", "suplemento alimentario" o "suplemento alimenticio", es un componente o componentes destinados a complementar la alimentación, y puede ser un alimento. Algunos ejemplos de suplementos dietéticos incluyen, pero sin limitarse, las vitaminas, los minerales, los productos botánicos,

aminoácidos y componentes de los alimentos como las enzimas y los extractos glandulares. No se presentan como sustitutos de un alimento convencional ni como componente único de una comida o de la dieta alimenticia, sino como complemento de la dieta.

5

Ejemplos de alimentos que pueden comprender el aceite de cáñamo o la composición que comprende dicho aceite de cáñamo tal como se ha explicado en párrafos anteriores incluyen, pero sin limitar a, un producto lácteo, un producto vegetal, un producto cárnico, un aperitivo, chocolate, bebida, alimento infantil, cereales, aperitivos, fritos, bollería industrial, galletas, etc. Ejemplos de productos lácteos incluyen, pero no se limitan a, producto derivado de leche fermentada (por ejemplo, pero sin limitar yogur o queso) o no fermentada (por ejemplo, pero sin limitar, helado, mantequilla, margarina, suero lácteo). El producto vegetal es, por ejemplo, pero sin limitarse a, un cereal en cualquier forma de presentación, fermentado o no fermentado, aperitivos, etc. La bebida puede ser, pero sin limitarse a, leche no fermentada. No obstante, en una realización particular, el producto alimentario se selecciona del grupo que consiste en un producto lácteo, un producto cárnico y bollería.

10

15

20

En otra realización particular, la composición es administrada a un sujeto a través de la dieta.

Como entiende el experto en la materia, el aceite de cáñamo tiene que estar presente en la composición en una cantidad terapéuticamente eficaz para que pueda ejercer su efecto de prevenir y/o tratar la fibromialgia cuando es administrado a un sujeto.

25

En la presente invención se entiende por "cantidad terapéuticamente eficaz" a aquella cantidad del componente de la composición farmacéutica que cuando se administra a un sujeto, es suficiente para producir la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición patológica de interés en dicho sujeto. Dicho componente de la composición farmacéutica se refiere al aceite de cáñamo. La cantidad terapéuticamente efectiva variará, por ejemplo, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo y de la dieta del sujeto; del modo y del tiempo de administración; de la velocidad de excreción, de la combinación de fármacos; de la gravedad del trastorno o la condición patológica particular; etc.

30

35

Así, en una realización particular, la concentración del aceite de cáñamo en la composición es de entre un 5% y un 20% del peso de la dieta consumida por un

sujeto. En otra realización más particular, la concentración del aceite de cáñamo en la composición es de un 10% o un 20 % del peso de la dieta un sujeto.

5 El término "tratamiento", tal como se entiende en la presente invención, se refiere a combatir los efectos causados por una enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto que incluye:

- (i) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- (ii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;
- 10 (iii) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

El término "prevención" tal como se entiende en la presente invención consiste en evitar la aparición de la enfermedad, es decir, evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un sujeto, en particular, cuando dicho sujeto tiene predisposición por la condición patológica.

En la presente invención, el término "sujeto" hace referencia a cualquier animal mamífero, preferiblemente un ser humano, más preferiblemente, mujer. El sujeto puede padecer fibromialgia, o ser susceptible de padecer fibromialgia debido a que tiene antecedente familiares de fibromialgia.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo ilustrativo de la presente invención y no se pretende que sean limitativos de la misma.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 La Figura 1 es una representación gráfica que muestra el efecto de la suplementación en la dieta con aceite de girasol, oliva virgen extra y cáñamo en la nocicepción producida por un estímulo térmico. CS: control sano; CM: control con el modelo de estrés por frío; AG: modelo de estrés por frío + aceite de girasol; AOVE: Modelo de estrés por frío + aceite de oliva virgen extra; AC: Modelo de estrés por frío + aceite de cáñamo; ICS: Modelo de estrés por frío. Cada valor representa la media \pm S.E.M. (N=9

en cada grupo experimental): Test estadístico ANOVA + Dunnett. *P<0,05; ** p<0,01; ***P<0,001 vs. CM.

5 La Figura 2 es una representación gráfica que muestra los efectos de la suplementación en la dieta con aceite de girasol, oliva virgen extra y cáñamo en la nocicepción producida por inmersión de la cola en frío y calor.. CS: control sano; CM: control con el modelo de estrés por frío; AG: modelo de estrés por frío + aceite de girasol; AOVE: Modelo de estrés por frío + aceite de oliva virgen extra; AC: Modelo de estrés por frío + aceite de cáñamo; ICS: Modelo de estrés por frío. Cada valor
10 representa la media \pm S.E.M. (N=9 en cada grupo experimental): Test estadístico ANOVA + Dunnett. *P<0,05; ** p<0,01; ***P<0,001 vs. CM.

15 La Figura 3 es una representación gráfica que muestra los efectos de la suplementación en la dieta con aceite de girasol, oliva virgen extra y cáñamo en la nocicepción producida por hiperalgesia mecánica. CS: control sano; CM: control con el modelo de estrés por frío; AG: modelo de estrés por frío + aceite de girasol; AOVE: Modelo de estrés por frío + aceite de oliva virgen extra; AC: Modelo de estrés por frío + aceite de cáñamo; ICS: Modelo de estrés por frío. Cada valor representa la media \pm S.E.M. (N=9 en cada grupo experimental): Test estadístico ANOVA + Dunnett.
20 *P<0,05; ** p<0,01; ***P<0,001 vs. CM.

25 La Figura 4 es una representación gráfica que muestra los efectos de la suplementación en la dieta con aceite de girasol, aceite de oliva virgen extra y aceite de cáñamo sobre la curiosidad del animal. CS: control sano; CM: control con el modelo de estrés por frío; AG: modelo de estrés por frío + aceite de girasol; AOVE: Modelo de estrés por frío + aceite de oliva virgen extra; AC: Modelo de estrés por frío + aceite de cáñamo; ICS: Modelo de estrés por frío. Cada valor representa la media \pm S.E.M. (N=9 en cada grupo experimental): Test estadístico ANOVA + Dunnett. *P<0,05; ** p<0,01;
30 ***P<0,001 vs. CM.

35 La Figura 5 es una representación gráfica que muestra los efectos de la suplementación en la dieta con aceite de girasol, oliva virgen extra y cáñamo sobre la fuerza muscular. CS: control sano; CM: control con el modelo de estrés por frío; AG: modelo de estrés por frío + aceite de girasol; AOVE: Modelo de estrés por frío + aceite de oliva virgen extra; AC: Modelo de estrés por frío + aceite de cáñamo; ICS: Modelo de estrés por frío. Cada valor representa la media \pm S.E.M. (N=9 en cada grupo

experimental): Test estadístico ANOVA + Dunnett. *P<0,05; ** p<0,01; ***P<0,001 vs. CM.

5 La Figura 6 es una representación gráfica que muestra los efectos de la suplementación en la dieta con aceite de girasol, oliva virgen extra y cáñamo sobre la facilidad para escapar del animal. CS: control sano; CM: control con el modelo de estrés por frío; AG: modelo de estrés por frío + aceite de girasol; AOVE: Modelo de estrés por frío + aceite de oliva virgen extra; AC: Modelo de estrés por frío + aceite de cáñamo; ICS: Modelo de estrés por frío. Cada valor representa la media \pm S.E.M. (N=9
10 en cada grupo experimental): Test estadístico ANOVA + Dunnett. *P<0,05; ** p<0,01; ***P<0,001 vs. CM.

15 La Figura 7 es una representación gráfica que muestra los efectos de la suplementación en la dieta con aceite de girasol, oliva virgen extra y cáñamo sobre la natación forzada. CS: control sano; CM: control con el modelo de estrés por frío; AG: modelo de estrés por frío + aceite de girasol; AOVE: Modelo de estrés por frío + aceite de oliva virgen extra; AC: Modelo de estrés por frío + aceite de cáñamo; ICS: Modelo de estrés por frío. Cada valor representa la media \pm S.E.M. (N=9 en cada grupo experimental): Test estadístico ANOVA + Dunnett. *P<0,05; ** p<0,01; ***P<0,001 vs.
20 CM.

La Figura 8 muestra el efecto de los aceites de Girasol (AG), de Oliva Virgen Extra (AOVE), de Cáñamo (AC) sobre la producción de nitritos en macrófagos peritoneales de ratón estimulados con LPS (5mg/ml). Cada valor representa la media \pm S.E.M de
25 tres experimentos por duplicado. *** P<0.001 vs células CM. CS: macrófagos sin estimular (1x10⁶ células), LPS: macrófagos + LPS, CM: macrófagos + LPS + ICS.

EJEMPLOS

30 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Ejemplo 1

35 **Efecto del aceite de cáñamo en ratones modelo de fibromialgia**

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar la experimentación se utilizaron ratones hembras swiss a los que se les provocó una sintomatología similar a la Fibromialgia mediante un modelo de stress por frío desarrollado por el grupo de investigación de los inventores (Villanueva, V.L. *et al.* 2004. Revista de la Sociedad Española del Dolor, 11: 430-443; De Andrés, J y Monsalve, V., 2001. Diagnóstico y tratamiento en patología Reumática; Rivera, I. *et al.* 2006. Reumatol Clin, 1:S55-66). Se comparó la efectividad en la dieta de diferentes aceites vegetales con ligeras diferencias en ácidos grasos ω -3 y ω -6 y en componentes minoritarios del insaponificable.

10

Los animales se dividieron en cuatro grupos experimentales con nueve individuos (n=9) cada uno en función del tipo de dieta experimental:

- (I) Dieta rica en aceite de girasol (10% del peso de la dieta), (SuperSol S.A);
- (II) Dieta rica en aceite de oliva virgen extra (10% del peso de la dieta), (SuperSol S.A);
- (III) Dieta rica en aceite de cáñamo (10% del peso de la dieta), (Botánica Nutrients);
- (IV) Dieta estándar, pero los animales no estaban sometidos al modelo experimental (control sano)
- (V) Dieta estándar, pero los animales estaban sometidos al modelo experimental

15

20

Dichas dietas fueron almacenadas en oscuridad a una temperatura de 4°C. La dieta estándar fue suministrada por Harlan ibérica S.A, Barcelona, España.

25

Todos los animales fueron sometidos a distintos tests donde se midieron diferentes parámetros relacionados con la sintomatología de la fibromialgia: nocicepción, ansiedad, depresión y fuerza muscular.

30

A) Ensayos de nocicepción

Los ensayos que se llevaron a cabo para medir la analgesia en los animales fueron los siguientes:

- Hiperalgia térmica

La respuesta a un estímulo térmico agudo fue medida usando el test de la plancha caliente (WIESENFELD-HALLIN Z y col., 2005, Neuropeptides, 39(3): 207-10),

35

El ratón fue colocado sobre una plancha de superficie metálica (IITC Life Science, Inc., Woodland Hills, CA, USA) mantenida a 55°C y rodeada por una barrera cuadrada transparente de plexiglass para prevenir que el ratón saltase fuera. Se contabilizó el tiempo transcurrido (en segundos) desde el comienzo del test hasta la primera vez que ocurra cada uno de los comportamientos siguientes: lamido de las patas y salto. Después, el ratón es inmediatamente retirado de la plancha caliente. El tiempo máximo de duración del test fue de 90 segundos.

La hiperalgesia al frío (agua a 4°C de temperatura) y la hiperalgesia al calor (48°C) fueron determinadas usando el test de la inmersión de la cola (Allchorne y col., 2005, Mol Pain, 14: 1-36).

El animal se introdujo en una trampilla en la cual la cola quedaba completamente libre. La cola del ratón se puso en contacto directo con agua fría a 4°C y con agua caliente a 48°C. La duración de la inmersión de la cola fue registrada manualmente, con un "cut-off" a tiempo igual a 20 segundos.

- Hiperalgesia mecánica

Para determinar la influencia de la dieta sobre la hiperalgesia inducida por el modelo de estrés por frío intermitente usamos el test de la presión en la pata (Randall LO, Selitto JJ. 1957. Arch Int Pharmacodyn Ther; 111: 409-19). La presión nociceptiva, expresada en gramos (g) fue medida con un analgesímetro Ugo Basile como respuesta de retirada de la pata izquierda debido al incremento de presión. La medición se realizó una sola vez por animal y el valor máximo se estimó en 200 gramos.

B) Ensayos de ansiedad, depresión y psicomotricidad

Para cuantificar los parámetros afectivo-emocionales se realizaron los siguientes ensayos.

- Test de la capacidad exploratoria o curiosidad (Groticke y col., 2008, Exp Neurol. 213(1): 71-83).

Se colocaron los animales en el centro de un cuadrilátero de metacrilato negro de 36x36 centímetros, con 16 agujeros de 2,5 centímetros de diámetro. Se midió automáticamente el número de veces que el animal introdujo la cabeza dentro de los agujeros. La duración del test fue de 5 minutos. Se atribuye un mayor grado de curiosidad a aquellos animales que introdujeron un mayor número de veces la cabeza en los agujeros del aparato durante esos 5 minutos.

- **Test de la tracción (Navarroy col., 2011, Evid based Complement Alternat Med.2011:312524)** Las patas delanteras del animal se colocaron sobre un alambre situado en la parte superior de un soporte rígido. Los ratones sanos se sujetan al alambre con sus patas delanteras y, cuando pueden moverse libremente, colocan al menos una de las patas traseras sobre el alambre. El tiempo máximo del ensayo fue de 120 segundos.

- **Test de la evasión (Simon y col., 1982 J.Pharmacol. 13(29: 241-52)** Los animales se colocaron en una caja que contenía una placa inclinada. Se contabilizó el tiempo que tardó el ratón en subir por la rampa considerando como tiempo máximo 120 segundos.

- **Test de la natación forzada.** Para evaluar el estado de depresión de los animales, se llevó a cabo una modificación del test de la natación forzada (Porsolt, R. *et al.* 1977, Arch. Int. Pharmacodyn. 229: 327-336). Se puso al animal en un recipiente de vidrio de 11,5x15,5 centímetros con agua a temperatura ambiente ($25\pm 1^{\circ}\text{C}$) evitando que el ratón tocara el fondo del recipiente con las patas. La duración del test fue de 6 minutos, de los cuales, los 2 primeros minutos no se contabilizaron como significativos pero, pasados esos 2 primeros minutos, se contabilizó con un cronómetro el tiempo en el que el animal permaneció inmóvil, parando el cronómetro cada vez que el ratón reanudaba el movimiento, y continuando así hasta que concluyeron los 6 minutos de duración total de la prueba. En este test se tuvo en cuenta el tiempo en el que el animal permaneció inmóvil, asociando este hecho a un mayor grado de desmotivación.

Todos los resultados han sido expresados como Media \pm SEM. Las diferencias estadísticamente significativas han sido evaluadas por el test de ANOVA, seguido del Test de Dunnett. Los valores menores de 0.05 fueron considerados significativos.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos (Figuras 1-3) nos muestran que, el aceite de cáñamo (AC) disminuye significativamente la nocicepción inducida por un estímulo tanto mecánico como térmico, mientras que, la dieta enriquecida con aceite de girasol (AG) y aceite de oliva virgen extra (AOVE) no modifican la hiperalgesia producida en el modelo ensayado.

Los animales alimentados con dietas enriquecidas en aceite de cáñamo presentan menos alteraciones psicomotrices y cognitivas que el resto de los lotes, observándose en la mayoría de las pruebas una significación de ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (Figuras 4 a

7). El aceite de cáñamo (AC) inhibió de forma significativa la producción de óxido nítrico (NO). (Figura 8), lo que indica que el aceite de cáñamo puede inhibir los efectos dañinos de los procesos oxidativos e inflamatorios que se producen durante la fibromialgia.

5

CONCLUSIONES

1) El modelo de Estrés por Frío Intermitente (ICS) es un método experimental válido para inducir dolor crónico y trastornos psicomotrices.

10

2) En el modelo ensayado, los cambios en la fuente de lípidos consumidos en la dieta, modulan la respuesta al dolor térmico y mecánico, así como los síntomas de ansiedad y depresión.

15

3) Las dietas enriquecidas en aceite de cáñamo son las más efectivas en los ensayos de nocicepción y comportamiento realizados.

20

4) La liberación de óxido nítrico (NO) en macrófagos peritoneales estimulados, muestra una inhibición significativa con las dietas suplementadas en aceite de cáñamo.

25

5) El aceite de cáñamo se muestra como un posible suplemento funcional que podría ejercer un efecto protector importante frente al dolor neuropático, la ansiedad, la depresión y la inflamación, síntomas característicos de la Fibromialgia.

REIVINDICACIONES

1. Uso del aceite de cáñamo en la elaboración de una composición para la prevención y/o el tratamiento de la fibromialgia.
- 5
2. Uso según la reivindicación 1 en la que el aceite de cáñamo no comprende sustancias canabionoides en su composición.
3. Uso cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la composición es una
- 10 composición farmacéutica.
4. Uso según la reivindicación 3, en el que la composición comprende adicionalmente un analgésico.
- 15
5. Uso según la reivindicación 4 en la que el analgésico es un compuesto antiinflamatorio.
6. Uso según la reivindicación 5, en el que la composición farmacéutica esta formulada para su administración oral o rectal.
- 20
7. Uso según la reivindicación 5 o 6, en el que la composición farmacéutica comprende un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
8. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la composición es una composición
- 25 nutricional.
9. Uso según la reivindicación 8, en el que la composición nutricional es incorporada a un producto alimentario
- 30
10. Uso según las reivindicaciones 8 y 9, en el que el producto alimentario se selecciona del grupo que consiste en un producto lácteo, un producto cárnico y bollería.
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la composición es
- 35 administrada a un sujeto a través de la dieta.

12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que la concentración del aceite de cáñamo en la composición es de entre un 5% y un 25% del peso de la dieta consumida por un sujeto.

5

13. Uso según la reivindicación 12, en el que la concentración del aceite de cáñamo en la composición es de un 10% o un 20% del peso de la dieta un sujeto.

10

Hiperalgnesia térmica: Test de la plancha caliente

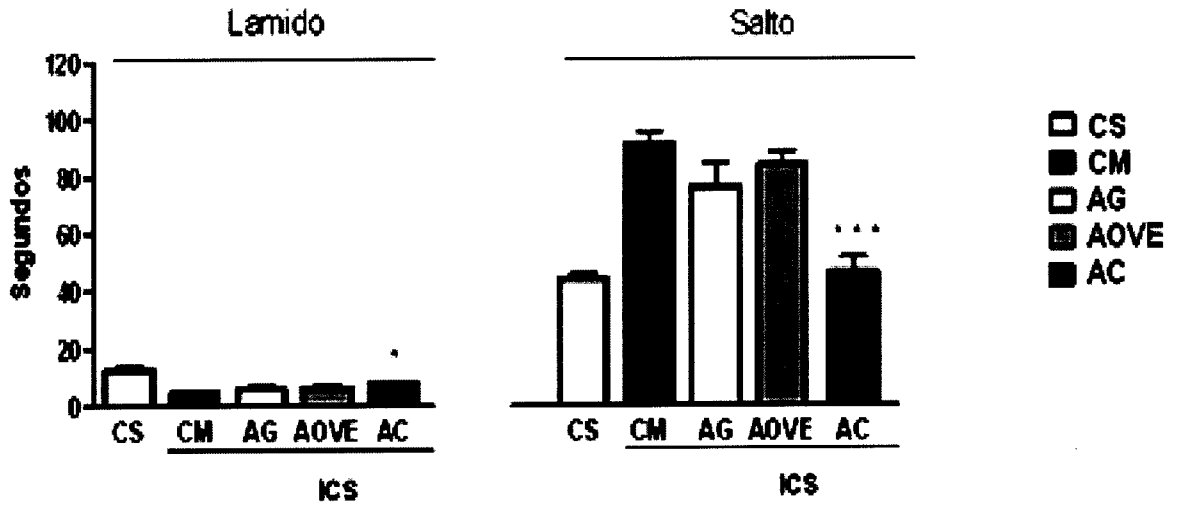


FIGURA 1

Hiperalgnesia térmica: Test de la inmersión en la cola

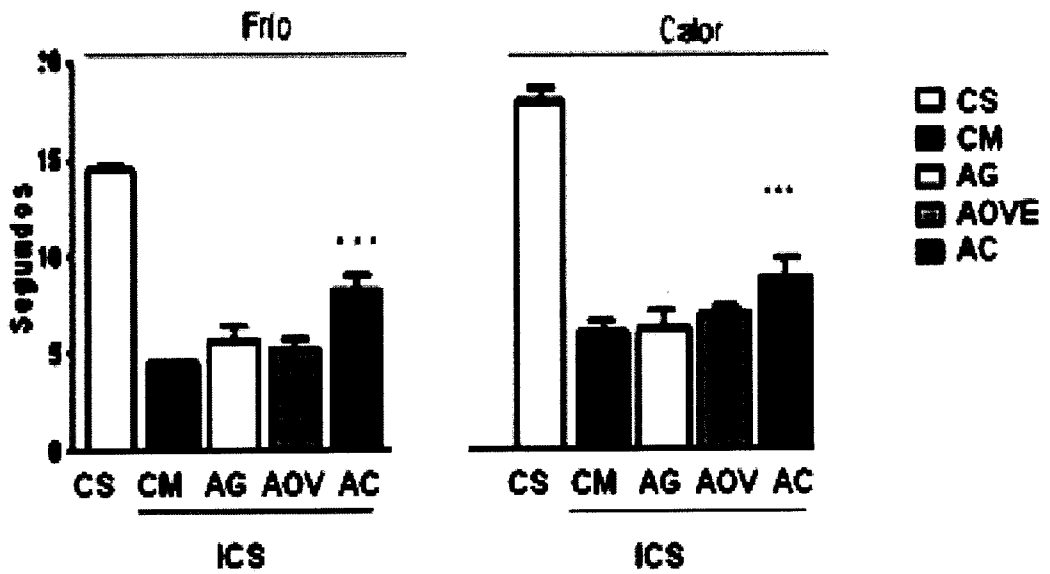


FIGURA 2

Hiperalgesia mecánica: Test de la presión en la cola

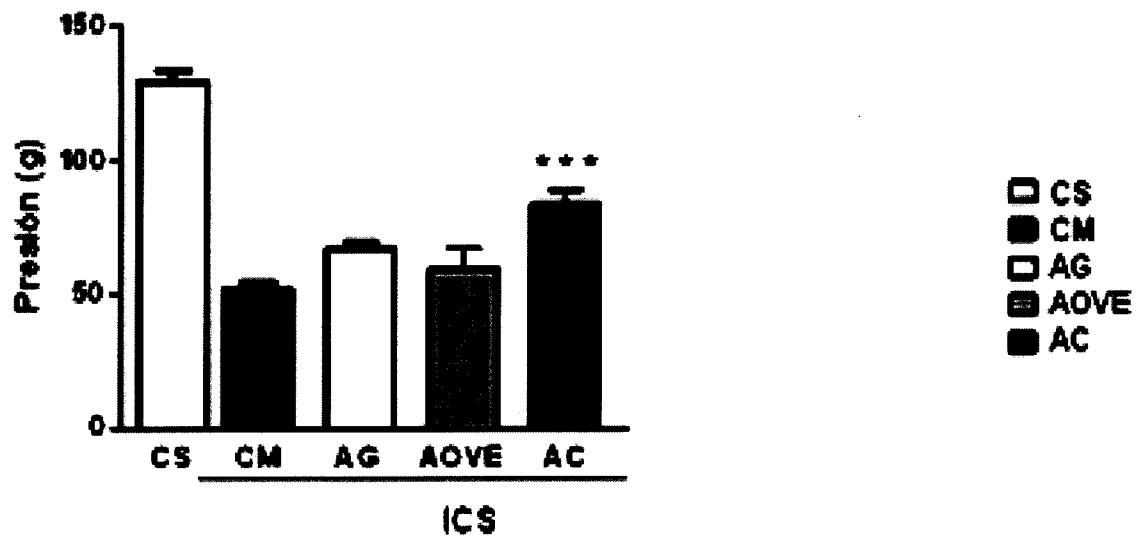


FIGURA 3

Test de curiosidad

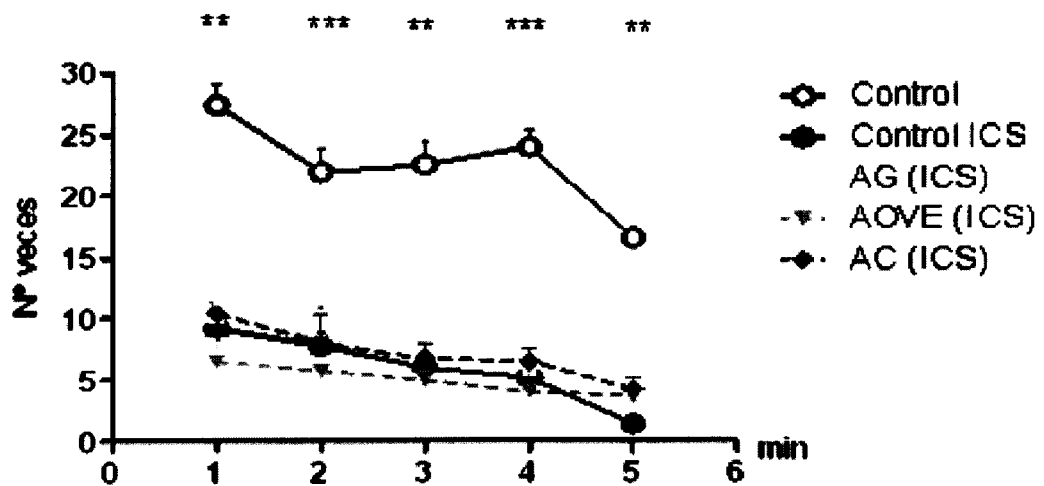


FIGURA 4

Test de fuerza muscular o tracción

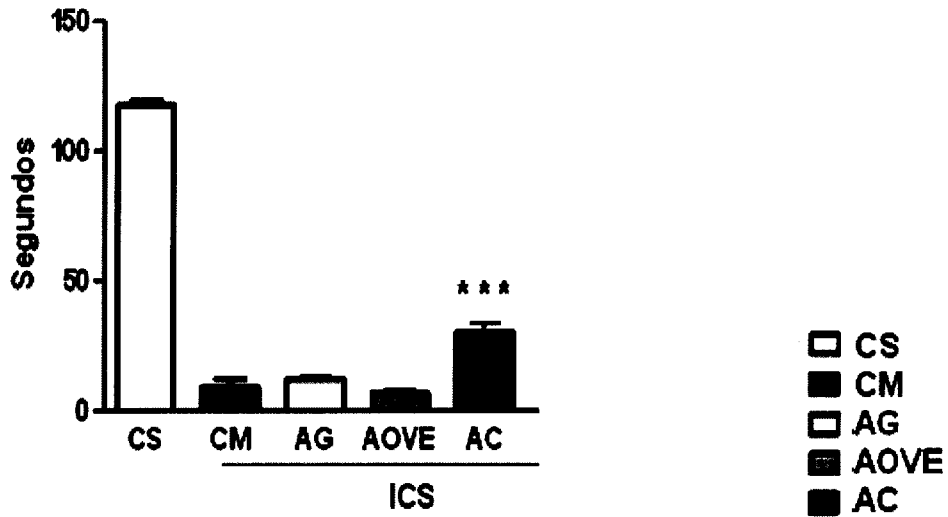


FIGURA 5

Test de evasión o escapada

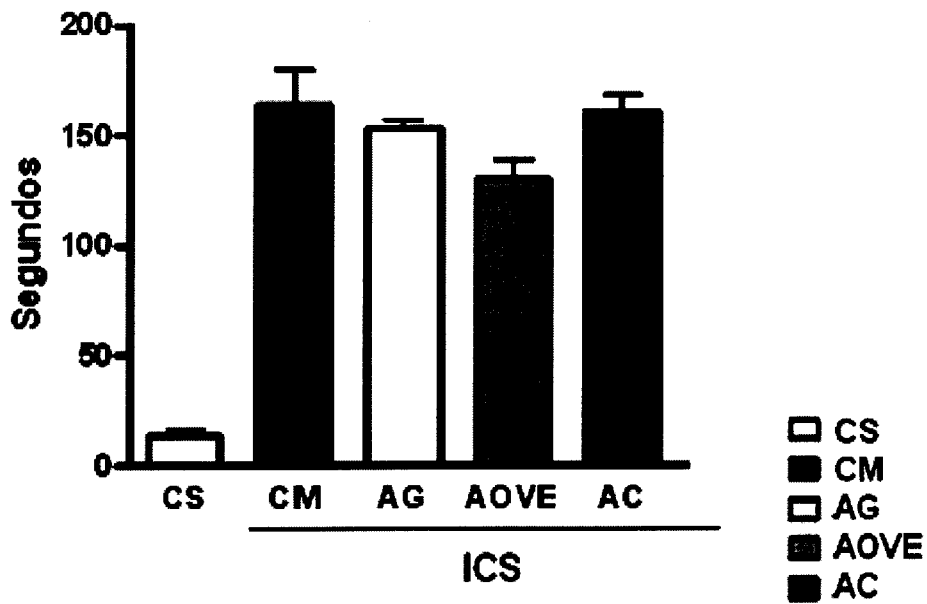


FIGURA 6

Test de la natación forzada

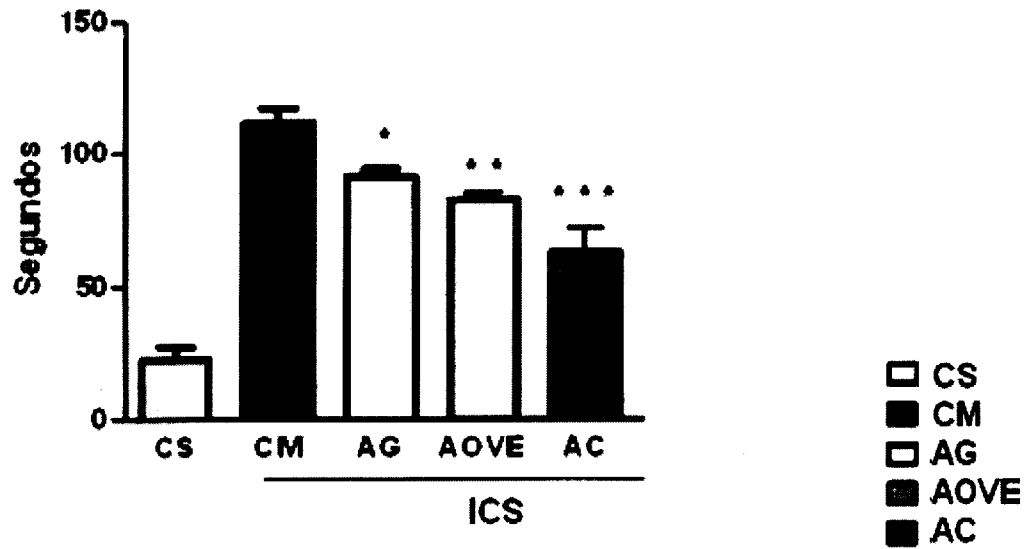


FIGURA 7

Determinación de Nitritos

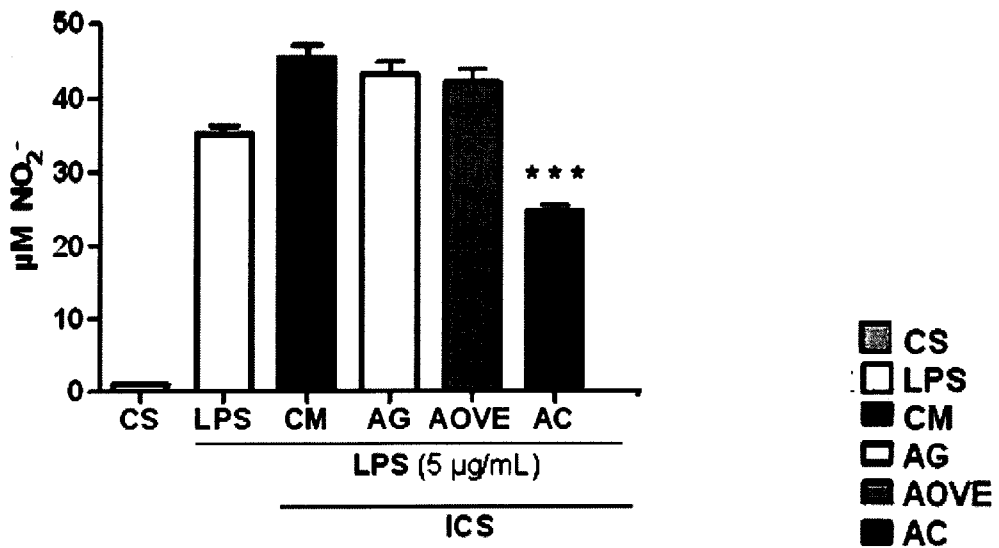


FIGURA 8



②① N.º solicitud: 201500071

②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.01.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K36/185** (2006.01)
A23L1/30 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Descubren que el aceite de la planta del cannabis es altamente beneficioso para la salud. Muy interesante. (21.03.2014) [en línea] recuperado el 22.10.2015. Recuperado de internet: URL< http://web.archive.org/web/20140321094350/http://www.muyinteresante.es/salud/articulo/descubren-que-el-aceite-de-la-planta-del-cannabis-es-altamente-beneficioso-para-la-salud-941395061005 >	1-13
X	Las semillas de cannabis aportan más beneficios que el omega-3. Ideal.es. (18.03.2014) [en línea] recuperado el [22.10.2015], recuperado de internet: URL< http://www.ideal.es/granada/20140318/mas-actualidad/ciencia/semillas-cannabis-aportan-beneficios-201403181203.html >	1-13
A	MONTSERRAT-DE LA PAZ, S., MARÍN-AGUILAR, F. et al. Hemp (<i>Cannabis sativa L.</i>) Seed Oil: Analytical and Phytochemical Characterization of the Unsaponifiable Fraction. Journal of agricultural and food chemistry. (15.01.2014) Vol 62 (5), páginas 1105-1110, DOI: 10.1021/jf404278q.	1-13
A	FIZ, J., DURÁN, M., et al. Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life (21.04.2011). PLoS One. Vol 6(4), páginas 1-5, doi: 10.1371/journal.pone.0018440.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.10.2015

Examinador
A. Barrios de la Fuente

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A23L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPIAP,TCM, TXPEA-C,TXPEE,TXPEF,TXPEH,TXPEI,TXPEP,TXPEPEA,TXTPES,TXPUS,TXPWOEA
BIOSIS, MEDLINE, XPESP, XPESP2, NPL,

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.10.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-13	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Descubren que el aceite de la planta del cannabis es altamente beneficioso para la salud. Muy interesante. (21.03.2014) [en línea] recuperado el 22.10.2015. Recuperado de internet: URL< http://web.archive.org/web/20140321094350/http://www.muyinteresante.es/salud/articulo/descubren-que-el-aceite-de-la-planta-del-cannabis-es-altamente-beneficioso-para-la-salud-941395061005 >	21.03.2014
D02	Las semillas de cannabis aportan más beneficios que el omega-3. Ideal.es. (18.03.2014) [en línea] recuperado el [22.10.2015], recuperado de internet: URL< http://www.ideal.es/granada/20140318/mas-actualidad/ciencia/semillas-cannabis-aportan-beneficios-201403181203.html >	18.03.2014
D03	MONTERRAT-DE LA PAZ, S., MARÍN-AGUILAR, F. et al. Hemp (<i>Cannabis sativa</i> L.) Seed Oil: Analytical and Phytochemical Characterization of the Unsaponifiable Fraction. Journal of agricultural and food chemistry. (15.01.2014) Vol 62 (5), páginas 1105-1110, DOI: 10.1021/jf404278q.	15.01.2014
D04	FIZ, J., DURÁN, M., et al. Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life (21.04.2011). PLoS One. Vol 6(4), páginas 1-5, doi: 10.1371/journal.pone.0018440.	21.04.2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud tiene por objeto el uso del aceite de cáñamo en la elaboración de una composición nutricional o farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de la fibromialgia.

D01 y D02 hacen referencia al aceite de cáñamo obtenido de la planta de *Cannabis sativa* L. y a sus propiedades beneficiosas para la salud.

D03 tiene por objeto un estudio en el que se analiza la composición del aceite de cáñamo obtenido de la planta *Cannabis sativa* L.

D04 tiene por objeto un estudio en pacientes que consumen habitualmente cannabis y que tienen fibromialgia, en el que se concluye que el cannabis tiene efectos beneficiosos sobre algunos de sus síntomas.

NOVEDAD (Art. 6.1 de la Ley de patentes 11/86)

El objeto de las reivindicaciones 1-13 es nuevo en el sentido del artículo 11/86 de la Ley de patentes 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA (Art.8.1 de La Ley de patentes 11/86)

D01 y D02 se consideran los documentos del estado de la técnica más próximos al objeto de la presente solicitud.

Estos documentos hacen referencia al aceite de cáñamo y a un estudio en el que se analizó el efecto del consumo en la dieta de dicho aceite (que no contiene cannabinoides) en un modelo experimental de fibromialgia en ratones. Se indica que, en dicho estudio se observó una disminución de la sensibilidad al dolor, se consiguió mejorar el componente inflamatorio y se revirtieron otros síntomas de la enfermedad.

REIVINDICACIONES 1-2

Sobre la base de lo divulgado en D01 y D02, resultaría obvio para el experto en la materia utilizar el aceite de cáñamo para elaborar una composición para el tratamiento de la fibromialgia, por lo que se considera que el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 no implicaría actividad inventiva para el experto en la materia.

REIVINDICACIONES 8- 13

Se indica en D01 y D02 que el aceite de cáñamo en dicho estudio es aportado a través de la dieta, por lo que el uso del mismo como parte de una composición nutricional resultaría igualmente obvio para el experto en la materia.

No se indica en D01 y D02 el porcentaje del aceite de cáñamo suministrado con respecto al peso total de la dieta, sin embargo, se considera que un experto en la materia sería capaz de determinar, en el ejercicio de su práctica rutinaria habitual, la cantidad de aceite de cáñamo a suministrar para conseguir efectos beneficiosos.

Por lo tanto sobre la base de lo expuesto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 8-13 no implicaría actividad inventiva para el experto en la materia.

REIVINDICACIONES 3-7

De la misma forma, se considera que un experto en la materia, a priori, intentaría utilizar el aceite de cáñamo para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento de la fibromialgia que pudiese comprender además, compuestos analgésicos y/o antiinflamatorios que ya constituyen parte del tratamiento habitual de los síntomas este tipo de enfermos. Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 3-7 no implica actividad inventiva para el experto en la materia.

En conclusión, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-13 no implicaría actividad inventiva para el experto en la materia en el sentido del artículo 8.1 de la Ley de patentes 11/86.